Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Editorial Open Access

Analiza metodelor endoluminale de tratament în boala de reflux gastroesofagian

Viorel Istrate[1], **Corina Șcerbatiuc-Condur**[1, 2], **Sergiu Ungureanu**[1]
[1]Catedra de chirurgie nr. 4, [2]Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, , Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova

Abstract. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is currently one of the most frequently diagnosed gastrointestinal diseases and despite its benign nature, gastroesophageal reflux disease is the main risk factor for the development of Barrett's esophagus and it can significantly affect the quality of life and induce increased costs for the healthcare system.

The current treatment options for gastroesophageal reflux disease include a wide spectrum of procedures, ranging from the conservative approach to laparoscopic surgical treatment, which is currently the gold standard for this pathology. The need to implement a bridge therapy for patients who are refractory to drug treatment, but who refuse or are not eligible for surgical resolution. The existence of multiple endoluminal treatment methods allows staged treatment, or the application of another type in case of failure. Endoscopic treatment is considered suitable for patients diagnosed with an early form of GERD, as well as for those with altered anatomy and in whom the surgical approach is limited. Currently, several types of endoscopic equipment are available for surgical solutions: Stretta (radiofrequency therapy), Esophyx Z for transoral fundoplication (TIF), Overstich for endoscopic suturing, but also mucosectomy techniques: ARMS (antireflux mucosectomy) and ARMA (antireflux mucosal ablation – antireflux mucosal ablation).

Most of the endoscopic methods require special equipment, the ones that limit the large-scale application, the most available being ARMA or ARMS, which according to data from specialized literature have proven to be effective and present results comparable to surgical therapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, bridge therapy, endoscopic treatment

Introducere. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este actualmente una dintre cele mai frecvent diagnosticate maladii gastrointestinale, cu o prevalență de 14.8%, și în pofida caracterului benign pe care îl poartă, boala de reflux gastroesofagian este un principal factor de risc în dezvoltarea esofagului Barret și poate afecta semnificativ calitatea vieții și induce costuri crescute pentru sistemul de sănătate [1, 2].

Terapia standard, tradițional, este managementul medicamentos, complimentat cu ajustarea stilului de viață și regimului alimentar. La pacienții care s-au dovedit a fi refractari la această abordare terapeutică, drept următoare etapă de tratament fiind procedurile chirurgicale anti-reflux [3, 4, 5]. Din acest considerent a apărut necesitatea de a suplini etapele dintre abordarea conservatoare și chirurgicală, fiind implementate tehnicile endoscopice de tratament al BRGE. Această necesitate a apărut atât din perspectiva pacientului, cât și a medicului. Tratamentul endoscopic este considerat potrivit

Corresponding author e-mail: corina.scerbatiuc@usmf.md
Received: September 1, 2023; **Accepted:** November 28, 2023; **Published:** December 30,2023
Citation: Istrate V., Scerbatiuc – Condur Irina, Ungureanu S.: Analiza metodelor endoluminale de tratament în boala de reflux gastroesofagian. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19 (1): 270- 275 , [Article in Romanian]. DOI: 10.7438/JSURG.2023.04.01
Copyright: © 2023 Istrate V. et al. et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

pentru pacienții diagnosticați cu o formă incipientă de BRGE, la fel pentru cei cu anatomia alterată și la care abordarea chirurgicală este limitată. Actualmente sunt disponibile câteva tipuri de utilaj endoscopic pentru rezolvarea chirurgicală: *Stretta* (terapia cu radiofrecvență, *Esophyx Z* pentru fundaplicatură transorală (TIF), *Overstich* pentru suturarea endoscopică, dar și tehnici de mucosectomie: *ARMS* (antireflux mucosectomy – mucosectomie antireflux) și *ARMA* (antireflux mucosal ablation – ablație mucosală antireflux) [4, 6].

Fiziopatologie. Gradientul de presiune dintre stomacul din cavitatea abdominală și esofagul toracic este elementul care favorizează refluxul retrograd al conținutului gastric în esofag. Există două componente primare ale barierei antireflux: complexul sfincterian esofagian inferior (SEI) și pilierii diafragmatici, care împreună sunt definite drept zona de înaltă presiune la manometrie și care acționează concomitent în timpul actului de deglutiție. SEI este constituit din doua componente: porțiunea proximală – mușchii intrinseci ai esofagului distal, și porțiunea distală – fibrele longitudinale ale stomacului proximal [5, 7]. Lee DP și colab. (2022) identifică acest complex asemeni unui sfincter interior, pe când diafragma și pilierii acționează ca și un sfincter exterior, iar disfuncția unui sau ambelor elemente din acest complex sta la baza fiziopatologiei apariției BRGE [4]. Elementul care cuplează aceste două componente este ligamentul frenoesofagian, care ancorează esofagul distal de diafragmă.

Tratament. BRGE se manifestă, de regulă, prin pirozis și regurgitare, dar poate prezenta și simptome atipice (durere în piept non-cardiacă sau simptome extra-esofagiene) [8]. Severitatea simptomelor de BRGE nu se corelează întotdeauna cu severitatea endoscopică a leziunilor mucoasei [9]. Inhibitorii pompei de protoni (IPP) este terapia de bază, dar în 10% la 40% cazuri sunt refractari tratamentului, iar utilizarea de lungă durată pentru a păstra remisiunea este asociată cu riscuri de reacții adverse semnificative [10, 11].

Intervențiile laparoscopice antireflux reprezintă principala alternativă non farmacologică IPP și este indicată în ghidurile clinice [10]. Fiind standardul de aur, totuși implică posibilitatea complicațiilor peri procedurale, până la necesitatea reintervenției [12]. Necesitatea de a minimaliza riscurile și crește complianța și confortul periprocedural a indus dezvoltarea și promovarea procedurilor endoscopice, dar care nu sunt pe larg răspândite din considerentul limitărilor tehnice și studiilor insuficiente [13].

TIF. Fundaplicatura transorală (TIF), introdusă în anul 2006, în efortul de a rezolva refluxul prin intermediul unui orificiul natural este realizată cu dispozitiv de suturare, pentru a crea o fundoplicatură care fortifică bariera antireflux [14]. TIF a fost evaluată în câteva trialuri randomizate pe pacienți cu simptomatică moderată cu BRGE, cu excepția cazurilor cu hernii hiatale mari (mai mari de 2 cm), esofagită Los Angeles C/D, sau esofag Barret [15-19]. Dispozitivul EsophyX® a fost inventat de Stephan Kramer și a obținut un brevet pentru conceptul dispozitivului în septembrie 2004 și pentru elementele de fixare în decembrie 2009. Studiile inițiale de testare funcțională, fezabilitate, eficacitate și siguranță au fost efectuate în Europa. Funcția de suturare utilizează stilete pe fire. Un material de sutură special în formă de "H" este fixat pe fir. Când dispozitivul este poziționat în locațiile anatomice dorite, stiletul este avansat prin planele de țesut, iar sutura este propulsată. Suturile utilizate în dispozitivul EsophyX® sunt realizate din polipropilenă și sunt preformate în formă de "H. Un cablu de propulsare livrează polipropilena în formă de "H", acum denumită fixator

SerosaFuse®. Planurile de țesut sunt comprimate împreună între aripile "H". Lungimea inițială a legăturii dintre cele două aripi este de 6,5 mm și prezintă o rezistență echivalentă cu o sutură prolene de calibru 3-0 [14]. Scopul principal al TIF este efectuarea unei fundoplicaturi pentru a restabili integritatea unghiului His similar fundoplicaturii chirurgicale Toupet [20].

Stretta. Bazată pe câteva studii pilot pe animale şi umane, procedura Stretta a fost aprobată în SUA în anul 2000. Inițial, această metodă endoscopică a fost realizată de Curon Medical, dar după falimentarea acesteia a devenit accesibilă din nou în 2010 [3]. Procedura Stretta implică realizarea endoscopiei digestive superioare cu aplicarea radiofrecvenței asupra sfincterului esofagian inferior și cardiei. Societatea Americană a chirurgilor gastrointestinali endoscopiști a concluzionat că Stretta este potrivită pentru pacienții cu BRGE de peste 18 ani, cu pirozis şi/sau regurgitare persistente (minim 6 luni) care au fost parţial responsivi la terapia antisecretoare şi care au refuzat fundoplicatura chirurgicală [21]. Generatorul Stretta este dotat cu 4 canale de lucru și sistemul de cateter livrează energie sinusoidală pură (465 kHz, de la 2 la 5 Watt per canal, maximum 80 Volt de la 100 la 800 ohm). Fiecare vârf de ac încorporează un termocuplu care ajustează automat puterea de ieșire în stratul muscular la temperatura țintă stabilită. Menținerea temperaturilor țintă sub 100 °C minimizează orice deteriorare a țesuturilor adiacente din cauza vaporizării și a valorilor ridicate de impedanță. Temperatura este monitorizată în mod similar cu un termocuplu la fiecare bază a acului înconjurată de mucoasă și livrarea de energie încetează dacă această temperatură a mucoasei depășește 47 °C [3]. Stretta poate fi utilizat în situații anatomice dificile, deoarece necesită spațiu de lucru minim și poate fi utilizat pentru a trata sfincterul esofagian inferior al pacienților care au suferit anterior bypass gastric sau gastrectomie subtotală [22]. Stretta a fost demonstrată drept eficientă în 32 de studii clinice [3].

ARMS și ARMA. Mucosectomia antireflux (ARMS) este o procedură endoscopică relativ nouă utilizată pentru tratamentul formelor refractare de BRGE, fiind raportată pentru prima dată de către Inoue H. și colab. (2014), [23]. Această tehnică include rezecția mucoasei cardiei gastrice, ce duce la reducerea dimensiunilor joncțiunii esofago-gastrice prin intermediul procesului de cicatrizare. Bazat pe același principiu, ablația mucoasei prin coagularea acestei zone cu argon plasmă, oferă prin intermediul aceluiași mecanism de formare a cicatricei, această tehnică fiind cunoscută drept ablație mucosală antireflux (ARMA), care a fost descrisă pentru prima dată de Satodate H. (2009) [6, 24]. Aceste două proceduri au câștigat teren comparativ cu celelalte tipuri disponibile, din considerentul simplicității și lipsa necesității utilajului și costurilor suplimentare. Ambele proceduri pot fi efectuate ambulatoriu și nu necesită anestezie generală [25, 26]. Rodríguez de Santiago E. și colab. (2021) în meta analiza publicată invocă rezultate favorabile ale acestor proceduri, afirmând că 3 dintre 4 pacienți au obținut eficiență clinică postprocedural și 60% au întrerupt utilizarea IPP. Aceste concluzii au fost efectuate după rezultatele evident îmbunătățite ale monitoring-ului nictemeral al ph-ului și tabloului endoscopic al esofagitei [6]. Datele literaturii referitor la supravegherea la distanță a acestor pacienți sunt limitate, dar există studii care sugerează rezultate de durată șa 1 și 3 ani [25-28]. Un studiu randomizat realizat pe animale a demonstrat că ARMS crește presiunea intragastrică și reducerea diametrului și distensibilitatea cardiei [29]. Elementul de bază în eficiența acestui tip de procedură sunt criteriile de selecție a pacienților. În toate studiile și

cazurile raportate în literatura de specialitate hernia hiatală mai mare de 2 cm a fost un criteriu de excludere a pacienților. În 10 din cele 15 studii incluse în meta analiza publicată în 2021, pacienții supuși acestui tip de tratament au fost refractari la tratamentul medicamentos cu IPP, constituind 83% dintre numărul total de pacienți [6]. Există modificări ale tehnicii ARMS, fie efectuarea mucosectomiei doar la nivel de curbură mare, iar actualmente se descrie realizarea procedurii și la nivel de curbură mică. Anterior procedurii pacienții necesită de a fi supuși unui spectru de investigații: ph-metrie, esofagogramă, manometrie și endoscopie digestivă superioară. Dintre reacțiile adverse post ARMS sunt descrise disfagia și stricturile esofagiene care au necesitat pneumodilatare. Wong HJ și colab. (2021) care au realizat un studiu comparativ al ARMS și standardul de aur – fundaplicatura laparoscopică Nissen, au constat rezultate similare la distanță [30]. ARMA are un risc de perforație și hemoragie diminuat comparativ cu ARMS [31].

Concluzie. Posibilitățile actuale de tratament ale bolii de reflux gastroesofagian cuprind un spectru larg de proceduri, care variază de la abordarea conservativă până la tratament chirurgical laparoscopic, care actualmente este *gold standard* pentru această patologie. Necesitatea de implementare a unei terapii *bridge* pentru pacienții care sunt refractari tratamentului medicamentos, dar care refuză sau nu sunt eligibili pentru rezolvare chirurgicală. Existența multiplelor metode de tratament endoluminal permite tratamentul etapizat, sau aplicarea unui alt tip în cazul eșecului. Majoritatea dintre metodele endoscopice necesită utilaje special, ce limitează aplicarea pe scară largă, cele mai disponibile fiind ARMA sau ARMS, care conform datelor din literatura de specialitate s-au dovedit a fi eficiente și prezintă rezultate comparabile cu terapia chirurgicală.

Declarația de conflict de interese

Declar că nu mă aflu în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie:

1. Eusebi L H, Ratnakumaran R, Yuan Y et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67:430–440
2. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators . The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:561–581
3. Triadafilopoulos G. Stretta: a valuable endoscopic treatment modality for gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2014 Jun 28;20(24):7730-8
4. Lee DP, Chang KJ. Endoscopic Management of GERD. Dig Dis Sci. 2022 May;67(5):1455-1468. doi: 10.1007/s10620-022-07390-2. Epub 2022 Mar 8.
5. Bazerbachi F, Krishnan K, Abu Dayyeh BK. Endoscopic GERD therapy: A primer for the transoral incisionless fundoplication procedure. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(3):370–383
6. Rodríguez de Santiago E, Sanchez-Vegazo CT, Peñas B, Shimamura Y, Tanabe M, Álvarez-Díaz N, Parejo S, Kazuya S, Marcos-Carrasco N, Vazquez-Sequeiros E, Inoue H, Albillos A. Antireflux mucosectomy (ARMS) and antireflux mucosal ablation (ARMA) for

gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2021 Nov 12;9(11):E1740-E1751.

7. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997;336:924–932.
8. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900–1920.
9. Fennerty MB, Johnson DA. Heartburn severity does not predict disease severity in patients with erosive esophagitis. *MedGenMed.* 2006;8:6.
10. Yadlapati R, Vaezi M F, Vela M F et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:980–986
11. de la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:207–224
12. Singhal S, Kirkpatrick D R, Masuda T et al. Primary and redo antireflux surgery: outcomes and lessons learned. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:177–186.
13. Weusten B LAM, Barret M, Bredenoord A J et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020;52:600–614
14. Ihde GM. The evolution of TIF: transoral incisionless fundoplication. Therap Adv Gastroenterol. 2020 May 21;13:1756284820924206
15. Rinsma NF, Farré R, Bouvy ND et al. The effect of endoscopic fundoplication and proton pump inhibitors on baseline impedance and heartburn severity in GERD patients. Neurogastroenterol Motil 2015; 27: 220–228
16. Witteman BPL, Conchillo JM, Rinsma NF et al. Randomized controlled trial of transoral incisionless fundoplication vs. proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2015; 110: 531–542
17. Trad KS, Barnes WE, Simoni G et al. Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: The TEMPO randomized clinical trial. Surg Innov 2015; 22: 26–40
18. Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RCW et al. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial. Gastroenterology 2015; 148: 324–333
19. Håkansson B, Montgomery M, Cadiere GB et al. Randomised clinical trial: Transoral incisionless fundoplication vs. sham intervention to control chronic GERD. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 1261–1270
20. Richardson WS, Gorham JK, Neal N, Fanelli RD. Endoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Adv Surg. 2022 Sep;56(1):205-227.
21. Auyang ED, Carter P, Rauth T, Fanelli RD. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease

(GERD) Surg Endosc. 2013;**27**:2658–2672

22. Leeds S, Reavis K. Endolumenal therapies for gastroesophageal reflux disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2013;**23**:41–51
23. Inoue H, Ito H, Ikeda H et al. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. Ann Gastroenterol 2014; 27: 346–351
24. Satodate H, Inoue H, Yoshida T, et al. Circumferential EMR of carcinoma arising in Barrett's esophagus: case report. Gastrointest Endosc 2003;58:288–92
25. Hernández Mondragón O V, Zamarripa Mottú R A, García Contreras L F et al. Clinical feasibility of a new antireflux ablation therapy on gastroesophageal reflux disease (with video) *Gastrointest Endosc.* 2020;92:1190–1201.
26. Yoo I, Ko W J, Kim H S et al. Anti-reflux mucosectomy using a cap-assisted endoscopic mucosal resection method for refractory gastroesophageal disease: a prospective feasibility study. *Surg Endosc.* 2020;34:1124–1131.
27. Sumi K, Inoue H, Kobayashi Y et al. Endoscopic treatment of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease with anti-reflux mucosectomy: Experience of 109 cases. *Dig Endosc.* 2020
28. Patil G, Dalal A, Maydeo A. Feasibility and outcomes of anti-reflux mucosectomy for proton pump inhibitor dependent gastroesophageal reflux disease: First Indian study (with video) *Dig Endosc.* 2020;32:745–752
29. Li X, Zhang W, Chen M et al. A Prospective randomized trial to assess the antireflux effect of antireflux mucosectomy in the porcine model. *Gastroenterol Res Pract.* 2019
30. Wong HJ, Su B, Attaar M, Kuchta K, Stearns S, Linn JG, Haggerty SP, Denham W, Ujiki MB. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) results in improved recovery and similar reflux quality of life outcomes compared to laparoscopic Nissen fundoplication. Surg Endosc. 2021 Dec;35(12):7174-7182.
31. Inoue H, Tanabe M, de Santiago ER, Abad MRA, Shimamura Y, Fujiyoshi Y, Ueno A, Sumi K, Tomida H, Iwaya Y, Ikeda H, Onimaru M (2020) Anti-refux mucosal ablation (ARMA) as a new treatment for gastroesophageal refux refractory to proton pump inhibitors: a pilot study. Endosc Int Open 8:E133–E138